

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Flutasin[®], 250 mg, tablete

INN: flutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 250 mg flutamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 150 mg.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Neobložene, okrugle, bikonveksne tablete, sa ujednačenim izgledom, intaktnih ivica, svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija uznapređovalog karcinoma prostate kada je indicirana supresija delovanja testosterona;
- kao početna terapija u kombinaciji sa LHRH agonistima;
- kao dopuna terapije LHRH agonistima;
- kod hirurški kastriranih pacijenata;
- lečenje pacijenata koji nisu reagovali na druge oblike hormonske terapije ili kod pacijenata koji ne podnose takav vid lečenja.

Flutamid se koristi u sklopu lečenja lokalno ograničenog karcinoma prostate B2-C2 (T2b-T4).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Jedna tableta od 250 mg oralno, tri puta dnevno, na svakih 8 sati.

Kada se flutamid primenjuje u početnom lečenju uz LHRH agoniste, incidenca i težina povratne reakcije pogoršanja bolesti (tzv. *flare reaction*) koja se javlja kao odgovor na LHRH agoniste može biti značajno manja ako se flutamid uvede ranije, umesto istovremeno sa LHRH agonistom. Zbog toga je preporuka započeti lečenje jednom tabletom flutamida tri puta dnevno istovremeno ili 24 sata ili duže, pre početka davanja LHRH agonista i kasnije nastaviti sa istom dozom. Uzimanje flutamida treba započeti 8 nedelja pre početka terapije zračenjem i nastaviti tokom radioterapije.

Podšavanje doze kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega: hronična primena leka Flutasin kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre ili bubrega je moguća samo nakon pažljivog individualnog razmatranja odnosa koristi i rizika.

Praćenje pacijenata: flutamid se u velikoj meri vezuje za proteine i ne može se ukloniti dijalizom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Započinjanje terapije treba da bude pod nadzorom lekara specijaliste.

Takođe, potrebno je voditi računa o uticaju leka na funkciju jetre i na spermatogenezu kod pacijenata kod kojih nije urađena orhidektomija.

Oštećenje funkcije jetre

U slučaju da postoji oštećenje funkcije jetre, dugotrajnu terapiju lekom Flutasin treba započeti tek posle procene odnosa rizika i koristi po pacijenta. Laboratorijske testove funkcije jetre treba uraditi pre započinjanja terapije. Terapiju flutamidom ne treba započinjati kod pacijenata kod kojih su vrednosti serumskih transaminaza dva do tri puta veće od normalnih vrednosti.

Budući da su u toku primene flutamida prijavljivani poremećaji u vrednosti transaminaza, holestatska žutica, nekroza jetre i hepatička encefalopatija, potrebno je raditi periodične testove funkcije jetre. Hepatotoksičnost izazvana flutamidom se obično povlačila nakon prekida terapije; međutim, zabeleženi su smrtni slučajevi povezani sa primenom flutamida nakon teškog hepatičnog oštećenja.

Odgovarajuće laboratorijske testove kojima se ispituje funkcija jetre treba uraditi jednom mesečno u toku prva četiri meseca terapije, a nakon toga povremeno ili ukoliko se pojave prvi simptomi/znaci poremećaja funkcije jetre (npr. svrab, urin tamne boje, trajna anoreksija, žutica, osetljivost u gornjem desnom kvadrantu abdomena ili neobjašnjivi simptomi nalik gripu).

Terapiju flutamidom treba prekinuti ako pacijent ima laboratorijski dokaz oštećenja jetre ili postojanja žutice, a biopsijom se ne mogu potvrditi metastaze u jetri ili ukoliko se kod pacijenata bez patološkog nalaza javi porast serumskih transaminaza veći dva do tri puta od normalnih vrednosti (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularni sistem

Na osnovu literaturnih podataka o sprovedenim studijama, kombinovana androgena blokada koja uključuje antiandrogene i LHRH analoge, može povećati rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti (srčani udar, srčana insuficijencija, iznenadna srčana smrt) i negativno uticati na nezavisne kardiovaskularne faktore rizika (serumske lipoproteine, osetljivost na insulin i gojaznost). Lekar treba pažljivo da proceni da li korist kombinovane androgene blokade prevazilazi potencijalni kardiovaskularni rizik. Treba razmotriti procenu kardiovaskularnih faktora rizika, praćenje znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj kardiovaskularne bolesti kao i njihovu terapiju na osnovu vodiča kliničke prakse.

Uticaj na QT/QTc interval

Uticaj na produženje QT/QTc intervala nije proučavan sa flutamid tabletama. Studije kombinovane androgene blokade, drugim antiandrogenima i LHRH analogima ili hirurškom kastracijom bile su povezane sa potencijalom za produžavanje QT/QTc intervala na EKG-u. Lekar treba da razmotri da li korist od antiandrogene terapije prevazilazi potencijalni rizik kod pacijenata sa kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, poremećajem elektrolita ili kongestivnom srčanom insuficijencijom i kod pacijenata koju su na terapiji antiaritmikima grupe IA (npr. hinidin, prokainamid), grupe III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) ili grupe IC (npr. flekainid, propafenon).

Endokrini sistem i metabolizam

Smanjena tolerancija na glukozu i/ili glikolizirani hemoglobin (HbA1c) zabeleženi su kod pacijenata na terapiji kombinovanim androgenom blokadom. Ovo se kod pacijenata može manifestovati kao dijabetes ili kao gubitak glikemijske kontrole kod pacijenata sa dijagnozom dijabetesa. Iz tog razloga treba uzeti u obzir praćenje koncentracije glukoze u krvi i/ili glikolizirani hemoglobin (HbA1c) kod pacijenata koji su

na terapiji flutamid tabletama, u kombinaciji sa LHRH analogima.

Hematološki nalazi

Anemija je poznata fiziološka posledica supresije testosterona. Treba razmotriti procenu rizika za nastanak anemije kao i odogovarajuću terapiju u skladu sa vodičima kliničke prakse.

Mišićno-skeletni sistem/promena gustine kostiju

Na osnovu literaturnih podataka o sprovedenim studijama, smanjena gustina kostiju se može očekivati kod dugoročne kombinovane androgene blokade sa antiandrogenima i LHRH analogima. Kombinovana androgena blokada je udružena sa povećanim rizikom od osteoporoze i frakture kostiju. Rizik za nastanak frakture kostiju raste sa vremenom trajanja kombinovane androgene blokade. Treba razmotriti mogućnost procene nastanka rizika od osteoporoze i odgovarajuću terapiju u skladu sa vodičima kliničke prakse.

Kod pacijenata sa značajnim faktorima rizika za samnjenu gustinu i/ili masu kostiju kao što su hronična upotreba alkohola i/ili duvana, osteoporoza u anamnezi ili hronična upotreba lekova koji mogu da smanje masu kostiju poput antikonvulziva ili kortikosteroida, kombinovana androgena blokada može predstavljati dodatni rizik. Kod ovih pacijenata odnos rizik/korist se mora pažljivo procenti pre uspostavljanja terapije.

Osim toga, kod pacijenata kod kojih nije urađena farmakološka ili hirurška kastracija, tokom dugotrajnog lečenja, treba razmotriti povremeno određivanje broja spermatozoida.

Kod ovih pacijenata, u toku terapije flutamidom može doći do povećanja koncentracije testosterona i estradiola u plazmi, što dovodi do zadržavanja tečnosti u organizmu. U težim slučajevima ovo može dovesti do povećanog rizika od angine i srčane insuficijencije. Zbog toga flutamid treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjem. Flutamid može dovesti do pogoršanja edema ili oticanja zglobova kod pacijenata koji su skloni ovim stanjima.

Povećanje koncentracije estradiola može uzrokovati veću sklonost pacijenta ka razvoju tromboembolijskih poremećaja.

Kod pacijenata sa latentnom ili ispoljenom G-6-P deficijencijom može doći do razvoja methemoglobinemije.

Flutamid se većim delom izlučuje putem bubrega. Savetuje se oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Može biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Prijavljeni su slučajevi povišenih vrednosti kreatinina u serumu.

Flutasin je indikovano za primenu samo kod pacijenta muškog pola. Potrebno je primenjivati kontracepciju tokom terapije.

Lek Flutamid sadrži pomoćnu supstancu laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nije prijavljivana interakcija između flutamida i leuprolida, ali ipak kod istovremene terapije flutamidom i LHRH agonistom, mora se uzeti u obzir moguća pojava neželjenih dejstava svakog leka pojedinačno.

Kod pacijenata na dugotrajnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji zabeleženo je produženje protrombinskog vremena nakon započinjanja monoterapije flutamidom. Iz tog razloga se preporučuje pažljivo praćenje

protrombinskog vremena. Takođe, može biti potrebno i prilagođavanje doze oralnog antikoagulansa kada se istovremeno primenjuje flutamid. Flutamid može odložiti metabolizam steroida.

Prijavljeni su slučajevi povećanja koncentracije teofilina u plazmi kod pacijenata kod kojih je istovremeno u terapiju uveden flutamid. Teofilin se primarno metaboliše pomoću CYP 1A2, glavnog enzima koji pretvara flutamid u njegov aktivni metabolit, 2-hidroksiflutamid.

Istovremena primena drugih potencijalno hepatotoksičnih lekova mora se uzeti u razmatranje nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Zbog poznatog potencijalno toksičnog dejstva leka na jetru i bubrege, treba izbegavati konzumiranje alkoholnih pića tokom terapije.

Uticaj na produženje QT/QTc intervala nije proučavan sa flutamid tabletama. Budući da terapija kombinovane androgene blokade dovodi do produženja QTc intervala, istovremenu primenu flutamida sa lekovima koji produžavaju QTc interval ili lekovima koji mogu da indukuju pojavu *Torsade de pointes*, treba pažljivo razmotriti. U ove lekove spadaju: antiaritmici grupe IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili grupe III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, dronedaron) ili grupe IC (npr. flekainid, propafenon), antipsihotici (npr. hlorpromazin), antidepresivi (npr. amitriptilin, nortriptilin), opioidi (npr. metadon), makrolidni antibiotici i analozi (npr. eritromicin, klaritromicin, azitromicin), hinolonski antibiotici (npr. moksifloksacin), antimalarici (npr. hinin), antifungalni azoli, antagonisti 5-hidroksitriptamin receptora (5-HT₃) (npr. ondansetron), agonisti beta-2 adrenoreceptora (npr. salbutamol).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Flutasin je namenjen samo za primenu kod muškaraca.

Neophodno je primeniti kontraceptivne mere tokom terapije.

Flutamid može uzrokovati fetalna oštećenja ukoliko se primenjuje kod trudnica.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost flutamida bila je povezana sa njegovom antiandrogenom aktivnošću. Zabeležena je smanjena stopa preživljavanja tokom 24 sata kod mladunaca ženki pacova tretiranih flutamidom tokom trudnoće u dozi od 30, 100 ili 200 mg/kg/dan (približno 3, 9 i 19 puta veće doze od doze predviđene za ljude). Neznatno povećanje malih varijacija u razvoju sternebra i vertebra zabeleženo je kod fetusa pacova prilikom primene dve najviše doze. Feminizacija mužjaka pacova zabeležena je kod primene dve najviše doze leka. Uočen je pad stope preživljavanja kod maldunčadi kunića prilikom primene najviše doze (15/mg/kg/dan što odgovara 1,4 x vrednosti doze kod ljudi).

Bezbednost flutamida u periodu trudnoće i dojenja nije ispitivana. Zbog toga, treba uzeti u obzir mogućnost da primena flutamida kod trudnica može uzrokovati oštećenja kod fetusa, kao i da se flutamid može izlučivati u majčino mleko u periodu dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju flutamida na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Međutim, prijavljene neželjene reakcije kao što su umor, vrtoglavica i konfuzija, mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Monoterapija: u sprovedenim kliničkim studijama, najčešće prijavljene neželjene reakcije flutamida bile su ginekomastija i/ili osetljivost dojki, ponekad udruženo sa galaktorejom. Ove neželjene reakcije se obično povlače nakon prekida terapije ili nakon smanjivanja doze flutamida.

Flutamid pokazuje nizak potencijal za kardiovaskularne poremećaje, i značajno je niži u poređenju sa dietilstilbestrolom.

Kombinovana terapija: u sprovedenim kliničkim studijama, najčešće prijavljene neželjene reakcije prilikom kombinovane primene flutamida i LHRH agonista bile su naleti vrućine, smanjen libido, impotencija, dijareja, mučnina i povraćanje. Navedene neželjene reakcije, sa izuzetkom dijareje, karakteristične su za monoterapiju LHRH agonistom, sa uporedivom učestalošću javljanja. U kliničkim studijama nije zabeležena značajna razlika u incidenciji ginekomastije između grupa koje su primale placebo i kombinaciju flutamid-LHRH agonista.

U Tabeli 1. navedena su neželjena dejstva zabeležana tokom terapije.

Tabela 1.

Tabela 1. Neželjena dejstva povezana sa lečenjem		
Neželjena dejstva su predstavljena prema sledećim kategorijama učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)		
ORGANSKI SISTEM	FLUTAMID	FLUTAMID+LHRH
Infekcije i infestacije		
Retka:	Herpes zoster	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		
Veoma retka:	Tumor dojke kod muškaraca*	Tumor dojke kod muškaraca*
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Retka:	Edem, ekhimoze, limfedem	Anemija, leukopenija, trombocitopenija
Veoma retka:		Edem, hemolitička anemija , makrocitna anemija , methemoglobinemija , sulfhemoglobinemija, megalocitna anemija
Poremećaji imunskog sistema		
Retka:	Sindrom sličan sistemskom lupusu	
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Česta:	Povećan apetit	
Retka:	Anoreksija	Anoreksija
Veoma retka:		Hiperglikemija, pogoršanje šećerne bolesti
Psihijatrijski poremećaji		
Česta:	Insomnija	

Retka:	Anksioznost , depresija	Depresija, anksioznost
Poremećaji nervnog sistema		
Česta:	Insomnija	
Retka:	Vrtoglavica, glavobolja	Pospanost, konfuzija, nervoza, utrnulost
Poremećaji oka		
Retka:	Zamućen vid	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Veoma retka:		Simptomi na nivou pluća (npr. dispnea), intersticijalna bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji		
Veoma česta:		Dijareja , mučnina , povraćanje
Česta:	Dijareja , mučnina, povraćanje	
Retka:	Nespecifične abdominalne tegobe, želudačne tegobe, bol kao kod ulkusne bolesti, gorušica, konstipacija	Nespecificirani gastrointestinalni poremećaji
Hepato-bilijarni poremećaji		
Česta	Hepatitis	
Povremena		Hepatitis
Retka:		Žutica
Veoma retka:		Holestatska žutica, hepatička encefalopatija, hepatička nekroza, smrtni ishod nakon teškog oštećenja jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Retka:	Pruritus, ekhimoze	Osip
Veoma retka:	Reakcije fotosenzitivnosti	Reakcije fotosenzitivnosti, eritem, ulceracije, bulozne erupcije, epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
Retka:		Neuromuskularni simptomi
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
Retka:		Simptomi na nivou genitourinarnog trakta

Veoma retka:		Promena boje mokraće u tamno žutu ili žuto zelenu
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		
Veoma česta:	Ginekomastija i/ili osetljivost dojki, galaktoreja	Smanjen libido, impotencija
Povremena:		Ginekomastija
Retka:	Smanjen libido, smanjen broj spermatozoida	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Česta:	Umor	
Retka:	Glavobolja, slabost, malaksalost, žeđ, bol u grudima, edem	Iritacija na mestu primene injekcije i osip, edem
Ispitivanja		
Česta:	Prolazni poremećaj funkcije jetre i hepatitis	
Retka:		Promene funkcije jetre, povećanje koncentracije azota iz uree u krvi (BUN), povećana vrednost kreatinina u serumu
Vaskularni poremećaji		
Veoma česta:		Naleti vrućine
Retka:	Naleti vrućine	Hipertenzija
Nepoznata učestalost:		Tromboembolizam

*Opisana su dva slučaja malignog tumora dojke kod muškaraca koji su uzimali flutamid tablete. U jednom slučaju došlo je do pogoršanja već postojećeg čvora detektovanog tri do četiri meseca pre početka monoterapije flutamidom kod pacijenata sa benignom hipertrofijom prostate. Nakon ekscizije, postavljena je dijagnoza slabo diferenciranog dukalnog karcinoma. U drugom slučaju radilo se o ginekomastiji i čvoru otkrivenom nakon dva, odnosno šest meseci po početku monoterapije flutamidom za lečenje uznapredovalog karcinoma prostate. Devet meseci nakon početka lečenja, čvor je hirurški odstranjen, i postavljena je dijagnoza umereno diferenciranog invazivnog dukalnog karcinoma u stadijumu T4NOMO, G3, bez uznapredovalih metastaza.

Povremeno se mogu javiti mikronodularne promene u dojkama.

Na početku monoterapije flutamidom moguće je povećanje koncentracije serumskog testosterona; dodatno, mogu se javiti naleti vrućine i promene u izgledu kose.

Postmarketinški su prijavljeni slučajevi akutne renalne insuficijencije, intersticijalnog nefritisa i ishemijske miokarda sa nepoznatom učestalošću.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U studijama na životinjama u kojima je davan samo flutamid znakovi predoziranja su uključivali hipoaktivnost, piloerekciju, usporeno disanje, ataksiju i/ili lakrimaciju, anoreksiju, sedaciju, emezu i methemoglobinemiju.

Sprovedene su kliničke studije sa tabletama flutamida u dozi od 1500 mg dnevno u periodu od 36 nedelja, bez prijave ozbiljnih neželjenih dejstava. Prijavljena neželjena dejstva uključuju ginekomastiju, osetljivost dojki i povećanje vrednosti SGOT.

Nije utvrđena pojedinačna doza flutamida koja dovodi do simptoma predoziranja ili se može smatrati opasnom po život. Zbog činjenice da se flutamid u velikoj meri vezuje za proteine plazme (približno 94%), dijaliza ne predstavlja efikasnu metodu uklanjanja leka u slučaju predoziranja. Kao i u slučaju predoziranja bilo kojim lekom, prilikom zbrinjavanja pacijenta uvek treba uzeti u obzir mogućnost unosa više agenasa. U obzir dolazi primena opštih suportivnih mera, uključujući redovan monitoring vitalnih funkcija i pažljivo praćenje pacijenta. Može se razmotriti ispiranje (lavaža) želuca.

Jedan pacijent je preživeo nakon uzimanja pojedinačne doze veće od 5 g, pri čemu nisu zabeležena neželjena dejstva.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormonski antagonisti i srodni lekovi; Antiandrogeni

ATC šifra: L02BB01

Flutamid je anilid, nesteroidni oralni antiandrogen. U ispitivanjima na životinjama flutamid je ispoljio potentno antiandrogeno dejstvo.

Antiandrogeno delovanje nastaje zbog inhibicije preuzimanja androgena i/ili inhibicije nuklearnog vezivanja u ciljnim tkivima. Kada se flutamid daje u kombinaciji sa hirurškom ili farmakološkom kastracijom, dolazi do supresije i testikularne i adrenalne androgene aktivnosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralne upotrebe, flutamid se brzo resorbuje. Ispitivanja sa radioaktivno obeleženim flutamidom pokazala su brzu i ekstenzivnu konverziju leka u metabolite koji su merljivi u plazmi do osam sati nakon primene leka. Oko 45% primenjene doze se izlučuje urinom, a 2% stolicom u toku prva dva dana.

Metabolizmom se uklanja radioaktivni deo flutamida, što rezultira prividnim usporavanjem izlučivanja, zbog retencije radioaktivnosti u obliku tricijumske vode. Stoga su ekskrecija i metabolizam uglavnom završeni u roku od dva dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti leka: ispitivanja na životinjama u svrhu određivanja tolerancije nakon ponovljene primene sprovedena su na majmunima u trajanju od najviše 6 nedelja, na pacovima u trajanju

od najviše 52 nedelje kao i na psima u trajanju od najviše 78 nedelja. Dnevno primenjene peroralne doze iznosile su do 90 mg/kg kod majmuna, do 40 mg/kg kod pasa i do 180 mg/kg kod pacova, što su 1,5 do 18 puta veće doze od onih koje se primenjuju kod ljudi. Uz gubitak telesne mase i anoreksiju koji su se javljali kod svih ispitivanih životinjskih vrsta, povraćanje je zabeleženo kod pasa i majmuna. Drugi klinički nalazi nisu pokazali abnormalnosti. Nalazi autopsije pokazali su smanjenu veličinu prostate, testisa i semenika uz suprimiranu spermatogenezu, što je povezano sa antiandrogenim delovanjem flutamida. Osim toga, primećeno je povećanje težine jetre kod pacova i pasa, kao i povećanje vrednosti transaminaza kod pasa koje nisu bile praćene odgovarajućim morfološkim promenama. Adenomi testikularnih intersticijalnih ćelija koji su bili povezani sa primenom leka (ali nisu bili dozno zavisni) zabeleženi su jedino kod pacova. Taj efekat je povezan sa mehanizmom delovanja flutamida i specifičan je za vrstu. Kod dugotrajnih studija na pacovima zabeleženo je dozno zavisno povećanje učestalosti adenoma ili karcinoma mlečnih žlezda.

Mutagenost: u nizu sprovedenih *screening* testova, flutamid nije pokazao mutageni potencijal.

Reproduktivna toksičnost: uticaj flutamida na plodnost i razvoj potomstva isptivan je na pacovima, dodatna ispitivanja teratogenosti sprovedena su na kunićima. Zabeleženo dejstvo bilo je povezano sa antiandrogenom aktivnošću flutamida. To dejstvo nije relevantno za kliničku upotrebu flutamida u terapiji karcinoma prostate.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Natrijum-laurilsulfat;
Celuloza, mikrokristalna;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:
30 dana na temperaturi do 25 °C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog stakla hidrolitičke otpornosti tip III sa zatvaračem sa navojem i sigurnosnim prstenom od polietilena visoke gustine (HDPE). Boca sadrži 90 tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca (ukupno 90 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00184-17-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.04.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2018.